

Rett Syndrome : 1954-2004

Citation for published version (APA):

Smeets, E. E. J. (2005). *Rett Syndrome : 1954-2004*. [Doctoral Thesis, Maastricht University].
<https://doi.org/10.26481/dis.20050601es>

Document status and date:
Published: 01/01/2005

DOI:
[10.26481/dis.20050601es](https://doi.org/10.26481/dis.20050601es)

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Rett syndrome is worldwide an important cause of severe mental retardation affecting females in early childhood. After an apparently normal infantile development stagnation appears followed by neurological regression. This results in a pattern of characteristic manifestations that is unique in human pathology. Loss of speech and purposeful use of hands followed by the appearance of characteristic stereotypic hand movements and mental deficiency together with the partial recovery of mainly visual interactive communicative ability form the diagnostic hallmarks of this disorder. The disorder finally leads to severe multi-handicap with complete dependency for all the activities of daily living. Rett syndrome is caused by mutation in the *MECP2* gene encoding the methyl-CpG-binding protein 2.

The first part of this thesis contains the general introduction, presenting the medical and psychosocial diagnostic approach of developmental delay and mental retardation and the outline of the aims of the study. The second part contains four chapters.

In chapter A. the Rett syndrome in females is described historically and clinically, with the staging system and diagnostic criteria, followed by annotations about etiological, pathogenic and genetic aspects of this neurodevelopmental disorder.

In Chapter B. the Leuven-Maastricht experience with Rett syndrome is presented. Materials, methods and results of the study are presented and discussed in a series of 103 females of different ages with a clinical diagnosis of Rett syndrome. Their clinical severity was compared with the nature of the *MECP2* mutation involved. Comparing the long-term evolution with the type and localization of the *MECP2* mutation involved seems to contribute more to the understanding of genotype-phenotype relationship in Rett syndrome than to look at the type and localization of the mutation alone. Different disorder profiles could thus be recognized and illustrated that defining classic and variant forms as such is not contributing to the understanding of the ongoing pathology of disturbed neurodevelopment.

Chapter C. concerns the management of Rett syndrome in all of its most important features and underlines the importance of the multidisciplinary approach. Some of the findings of this study about the clinical variability within the syndrome are important in the individualized approach of each girl or adult and for the future management of Rett syndrome in general.

Chapter D. concludes with a general discussion and future developments that we expect in the clinical approach and management of Rett syndrome.

Finally, there are six addenda:

1.) about adolescent and adult females with Rett syndrome, 2.) about the "hot spot" deletions in the C-terminus of *MECP2*, 3.) a case report as an original article about the management of severe breathing irregularities in a girl with Rett syndrome, 4.) the results of a visual and auditory response study in girls and females with Rett syndrome, 5.) about the MLPA technique in finding gross rearrangements in *MECP2*, and 6.) gives a review of the *MECP2* related disorders in males with mental retardation.

Samenvatting

Rett syndroom vormt wereldwijd een belangrijke oorzaak van ernstige mentale retardatie dat zich vrijwel uitsluitend manifesteert bij meisjes in hun kinderleeftijd. Na een ogenschijnlijk normale vroegkinderlijke start leiden stagnatie in de ontwikkeling en een neurologische achteruitgang tot een patroon van afwijkingen dat uniek is in de menselijke pathologie. Verlies van spraak en doelmatig handgebruik, met het optreden van karakteristieke stereotype handbewegingen en mentale retardatie, gepaard met een gedeeltelijke recuperatie van een hoofdzakelijk visuele communicatieve interactie vormen de hoofdkenmerken. Er bestaat een grote variatie in ernst van het klinisch beeld dat in zijn klassieke vorm leidt tot ernstige motorische en mentale handicap met totale afhankelijkheid in de activiteiten van elke dag. Rett syndroom wordt veroorzaakt door mutatie in het *MECP2* gen dat codeert voor het eiwit methyl-CpG-bindend proteïne 2.

Deel 1 behandelt in de eerste paragraaf de benadering van ontwikkelingsachterstand bij kinderen en mentale retardatie in het algemeen vanuit medisch en psychosociaal oogpunt. In de tweede paragraaf worden de doelstellingen van deze thesis over het Rett syndroom uiteengezet. Deel 2 bevat vier hoofdstukken.

Hoofdstuk A. is de inleiding tot het Rett syndroom en beschrijft de geschiedenis, de prevalentie, de klinische symptomatologie en diagnostische criteria, de etiologische, pathologische en genetische aspecten van het Rett syndroom bij meisjes.

Hoofdstuk B. omvat de Leuven – Maastricht ervaring met Rett syndroom. De methode, de resultaten en bevindingen worden uitvoerig beschreven aan de hand van het onderzoek dat verricht werd bij 103 meisjes en vrouwen met klinisch Rett syndroom. De klinische ernst (fenotype) werd dan vergeleken met de aard van hun *MECP2* mutatie (genotype). Hieruit bleek dat het type en de lokalisatie van de mutatie in het gen als variabelen, samen met de lange termijn evolutie het meest leert over de voortschrijdende pathologie van deze ontwikkelingsstoornis. Het definiëren van Rett syndroom “varianten” als dusdanig lijkt van minder belang te zijn dan het herkennen van bepaalde profielen van ontwikkelingsstoornis eigen aan bepaalde mutaties in *MECP2*.

Hoofdstuk C. gaat over het management van Rett syndroom in al zijn aspecten en onderlijnt het belang van de multidisciplinaire samenwerking. Een aantal van de bevindingen rondom de klinische variatie binnen het syndroom zijn van belang voor de begeleiding en de aanpak voor ieder meisje of volwassen vrouw afzonderlijk en voor het toekomstig beleid rondom Rett syndroom in het algemeen.

Hoofdstuk D. bevat de algemene besluiten van deze thesis waarbij enkele toekomst perspectieven worden onderlijnd.

Tenslotte zijn er 6 addenda: 1.) over adolescentie en volwassen vrouwen met Rett syndroom, 2.) een aparte beschouwing van de “hot spot” deleties in het C-terminale deel van *MECP2*, 3.) over de benadering en de aanpak van ernstige ademhalings-onregelmatigheden aan de hand van een case report, 4.) de resultaten van een studie over visueel en auditief geëvokeerde potentialen bij meisjes en vrouwen met Rett syndroom, 5.) de MLPA analyse techniek ter opsporing van grote deleties in *MECP2*, en tenslotte 6.) een overzicht van ontwikkelingsstoornissen met mentale retardatie bij mannen welke gerelateerd zijn aan een *MECP2* mutatie.